UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1968 - Thèse

127

Étude des réactions ganglionnaires après administration intralymphatique d'antigène chez le Lapin

Approche expérimentale du granulome de la Maladie de Hodgkin

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

Le Mercredi 10 Juillet 1968

par Bernard HŒRNI
Interne des Hôpitaux de Bordeaux - Médaille d'Or
Diplômé d'Hématologie
Certifié de Biologie Générale
Attesté d'Études Approfondies de Physiologie Générale
né le 16 Février 1940 à MEKNES (Maroc)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM R. STOLL, Professeur	Président
C. LAGARDE, Agrégé	Juges
J. BENTEGEAT, Agrégé	
J. ARNÉ, Agrégé	
A. HUGUES, Agrégé	

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél: 91-12-59 —

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. G. PORTMANN, R. SIGALAS.
DOYEN : M. F. TAYEAU. — ASSESSEURS : MM. P. LAUMONIER, N...

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, CHARRIER, DUBREUIL, CREYX, DARGET, R. SIGALAS, G. PORTMANN, M. RIVIÈRE, R. GIRARD, C. PIFFAULT, R. FABRE, R. DUFOUR, P. FOURMENT, E. AUBERTIN, X. J. DUBECQ, L. MASSÉ, A. LACHAPÈLE, R. DE GRAILLY, G. VITTE.

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
N.....	Pharmacie chimique et pharmacodynamie.
P. DELMAS-MARSALET....	Clinique des maladies nerveuses et mentales.
P. DERVILLÉE.....	Médecine légale et Médecine du travail.
R. MANDOUL.....	Zoologie et parasitologie.
R. CASTAGNOU.....	Toxicologie et hygiène appliquée.
J. REBOUL.....	Carcinologie.
P. MESNARD.....	Chimie organique et Chimie analytique.
R. GRANDPIERRE.....	Physiologie.
P. BROUSTET.....	Clinique médicale cardiologique.
J. MAGENDIE.....	Clinique chirurgicale.
F. TAYEAU.....	Biochimie médicale A.
G. MAYER.....	Histologie et embryologie.
P. BLANQUET.....	Physique nucléaire appliquée et radiobiologie.
N.....	Pathologie générale et expérimentale.
R. SARIC.....	Clinique médicale.
L. POUYANNE.....	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.
J.-J. DUBARRY.....	Hydro-climatologie thérapeutique et clinique des maladies de l'appareil digestif.
F.-J. TRAISSAC.....	Clinique thérapeutique.
R. MAHON.....	Clinique d'accouchements.
R. PAUTRIZEL.....	Immunologie et biologie parasitaire.
M[lle] G. ROUGIER.....	Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.
G. MOUSTARDIER.....	Bactériologie.
E. BESSIÈRE.....	Clinique ophtalmologique.
H. LEGER.....	Anatomie pathologique.
J. MASQUELIER.....	Matière médicale.
G. MORETTI.....	Clinique médicale propédeutique et médecine tropicale.
J. DESPONS.....	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.
P. LAUMONIER.....	Clinique chirurgicale pleuro-pulmonaire.
J. LENG-LÉVY.....	Clinique médicale et des maladies infectieuses.
R. LETAC.....	Pathologie et recherche chirurgicales.
R. QUILICHINI.....	Pharmacie galénique.
E. NEUZIL.....	Biochimie médicale B.
R. STOLL.....	Biologie.
J. LANGE.....	Clinique urologique.
P. FRÉOUR.....	Hygiène et Clinique de pneumophtisiologie.
F. RIGAUD.....	Anatomie.
J. FAURE.....	Physio-pathologie et neuro-physiologie.
G. DUBOURG.....	Clinique chirurgicale des maladies cardiaques.
J. VILLAR.....	Clinique gynécologique.
P. LE COULANT.....	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
M. BERGOUIGNAN.....	Pathologie nerveuse et mentale.
J. DUHAMEL.....	Physique médicale et pharmaceutique.
N.....	Sémiologie médicale.
H. CHOUSSAT.....	Pathologie médicale.
L. CHASTRUSSE.....	Clinique obstétricale.
P. VERGER.....	Clinique médicale des maladies des enfants.
F. LAPORTE.....	Chirurgie générale.
R. TINGAUD.....	Clinique chirurgicale.
N.....	Sémiologie chirurgicale.
H. LAUBIE.....	Botanique et cryptogamie.
Cl. RICHIR.....	Anatomie pathologique.
R. GOLSE.....	Chimie générale et Chimie minérale.
J. BAILENGER.....	Zoologie et biologie animale.
J.-Cl. COLLETER.....	Chimie analytique.
H. BRICAUD.....	Médecine générale.
P. BENOIT.....	Clinique odonto-stomatologique.
Cl. MARTIN-DUPONT.....	Clinique néphrologique
J. CANELLAS.....	Pharmacodynamie et hydrologie.
G. DELORME.....	Electroradiologie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
R. CANIVENC.....	Histologie.
J. RIVIÈRE.....	Médecine générale.
J. DAVID-CHAUSSÉ.....	Médecine générale.
J. MARQUEVIELLE.....	Biochimie médicale.
H. DULONG DE ROSNAY...	Bactériologie.
M. BLANC.....	Neuro-psychiatrie.
Cl. MASSÉ.....	Chirurgie générale.
R. MARAUD.....	Histologie et embryologie.
P. DU PASQUIER.....	Bactériologie.
J. STAEFFEN.....	Médecine générale.
J.-P. DUBECQ.....	Obstétrique.
R. CROCKETT.....	Chimie organique et chimie analytique.
G. NEVERRE.....	Physiologie.
A. SERISÉ.....	Hygiène.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

MM.	
J. MEUNIER	Histologie.
P. FERRET-BOUIN	Physique médicale.
R. JENSEN	Chimie biologique.
J. VIDEAU	Anatomie.
J. BROUSSIN	Electroradiologie.
A. CASTAING	Médecine générale et thérapeutique.
R. TESSIER	Pneumo-phtisiologie.
Mme J. SÉCHET	Biochimie médicale.
C. LAGARDE	Carcinologie.
C. BÉRAUD	Thérapeutique.
H. LAZARINI	Médecine légale et Médecine du travail.
J. SOUMIREU-MOURAT	Obstétrique.
G. CABANIEU	Médecine générale.
R. LE LOURD	Pneumo-phtisiologie.
L. COURAUD	Chirurgie générale.
J. BENTÉGEAT	Hématologie.
Cl. VRIGNAUD	Physique pharmaceutique.
M. BERGER	Oto-rhino-laryngologie.
P. SOURREIL	Dermato-vénéréologie.
L. ARNÉ	Médecine générale et thérapeutique.
Cl. MARTIN	Pédiatrie.
R. BAUTE	Cryptogamie.
V. DARGELOS	Microbiologie.
Mlle S. LARCEBAU	Toxicologie.
C. WONÉ	Médecine générale et thérapeutique.
J. JULIEN	Médecine générale et thérapeutique.
J.-J. BATTIN	Pédiatrie.
M. DALLOCCHIO	Cardiologie et maladies vasculaires.
J. AUBERTIN	Maladies infectieuses.
P. VÉRIN	Ophtalmologie.
M. GOT	Neuro-chirurgie.
J. TAVERNIER	Electroradiologie ; diagnostic et thérapeutique.
J. VINCENT	Physiologie et explorations fonctionnelles.
L. CHEVAIS	Anesthésiologie.
G. GILLARDEAU	Anesthésiologie.
J. HONTON	Orthopédie et traumatologie.
M. BOMBART	Orthopédie et traumatologie.
A. HUGUES	Cancérologie.
M. SABATHIÉ	Anesthésiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	
J. DEPAULIS	Chirurgie générale.
P. DARMAILLACQ	Chirurgie générale.
L. CORCELLE	Ophtalmologie.
M. PORTMANN	Oto-rhino-laryngologie.
P. BLANCHOT	Médecine générale.
L. DOUTRE	Chirurgie générale.
F. BALLANGER	Urologie.
P. BIRBIS	Chirurgie générale.
J.-P. CALAMEL	Chirurgie générale.
L. TEXIER	Dermato-syphiligraphie.
B. POUYANNE	Neuro-chirurgie.

AGRÉGÉS LIBRES

MM.	
G. FAUGÈRE	Obstétrique.
M. L'ÉPÉE	Médecine légale.
H. CABANIÉ	Anatomie.

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES :

MM.	
P. BONJEAN	Anatomie.
M. LAHOURCADE	Parasitologie.
M. SENTENAC	Anatomie.
G. DELMON	Anatomie pathologique.
J. TRIBOULEY	Immunologie, sérologie.
F.-X. MICHELET	Stomatologie.

L'Attaché d'administration universitaire, chef des Services administratifs :

Mme M. C. CHAPENOIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

UNIV. LEIDEN BIBL.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1968 · Thèse

127

Étude des réactions ganglionnaires après administration intralymphatique d'antigène chez le Lapin

Approche expérimentale du granulome de la Maladie de Hodgkin

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

Le Mercredi 10 Juillet 1968

par **Bernard HŒRNI**

Interne des Hôpitaux de Bordeaux - Médaille d'Or
Diplômé d'Hématologie
Certifié de Biologie Générale
Attesté d'Études Approfondies de Physiologie Générale

né le 16 Février 1940 à MEKNES (Maroc)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM R. STOLL, Professeur . . . . . Président

C. LAGARDE, Agrégé . . . . . }
J. BENTEGEAT, Agrégé . . . . . } Juges
J. ARNÉ, Agrégé . . . . . }
A. HUGUES, Agrégé . . . . . }

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél: 91-12-59 —

A MES PARENTS

Vous m'avez donné l'energie, vous m'avez appris l'enthousiasme; puisse votre exemple m'aider à mettre ces qualités au service du Mieux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0028

A TOUS CEUX qui, à l'Internat, dans les Hôpitaux,

à la Faculté,

nous honorent de leur amitié et nous ont aidé, à toutes les étapes de nos études médicales, dans notre travail.

A TOUT LE PERSONNEL

de la Fondation Bergonié.

A Mademoiselle le Docteur C. MEUGE

Vous vous êtes laissé séduire par les ganglions du Lapin et avez bien voulu y consacrer votre compétence et beaucoup de votre temps.

Nous sommes heureux que ce travail préliminaire vous ait déterminée à vous engager plus avant dans l'étude des adénopathies et nous souhaitons vivement que nous continuions à travailler en commun.

A Monsieur le Docteur J. CHAUVERGNE

Votre dynamisme, votre passion pour le travail précis comme pour les hypothèses les plus audacieuses ont été décisifs pour notre orientation.

Vous apportez l'indispensable caution du clinicien à notre expérimentation animale.

Que notre collaboration se poursuive dans l'amitié et l'efficacité !

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur A. HUGUES

Maître de Conférences Agrégé de Carcinologie
Chirurgien des Hôpitaux

Vous avez été notre premier Maître. Nous admirons en vous l'action du chirurgien et la pensée du médecin, harmonieusement associées pour un abord exact de tout problème. Trouvez ici l'expression de nos remerciements pour les connaissances que vous nous avez enseignées, pour l'exemple de votre persévérance, de votre probité intellectuelle et pour le soutien que vous nous avez souvent apporté.

Monsieur le Docteur L. ARNE

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Générale et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous avez initié à la Neurologie avec toute la rigueur et les nuances qu'elle comporte.

Le stage effectué dans votre service nous a beaucoup enrichi sur le plan humain. Votre largeur d'esprit, votre souci du dialogue, votre modestie et l'étendue de vos connaissances resteront pour nous des exemples dont nous nous efforcerons de faire notre profit.

Monsieur le Docteur J. BENTEGEAT

Maître de Conférences Agrégé d'Immunologie,
Sérologie, Hématologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Croix ce Guerre 1939-1945
Chevalier des Palmes académiques

Vous nous avez appris l'Hématologie. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil dans votre Laboratoire. Vous acceptez de juger cette thèse. Nous vous en remercions vivement.

Monsieur le Docteur C. LAGARDE

Maître de Conférences Agrégé de Carcinologie
Electroradiologiste des Hôpitaux
Directeur de la Fondation Bergonié
(Centre régional de lutte contre le cancer)
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille coloniale.

Votre façon de dominer tous les problèmes vous permet de laisser toute liberté à ceux qui travaillent avec vous. Vous savez assortir cette liberté de critique positive, de stimulation et d'encouragement.

Nous vous remercions de nous faire profiter de ces qualités et vous exprimons toute notre reconnaissance pour la confiance que vous nous avez témoignée en nous incorporant à l'équipe médicale de la Fondation Bergonié.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. STOLL

Professeur de Biologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Officier des Palmes académiques
Médaille de Vermeil du Service de Santé des Armées

Nous sommes conscient du privilège d'avoir bénéficié de vos qualités scientifiques, médicales et humaines.

Vous nous faites le grand honneur de présider cette thèse à l'édification de laquelle vous avez largement contribué.

Vous nous avez engagé à poursuivre ce travail de Cancérologie Expérimentale ; sachant combien la biologie peut contribuer à enrichir la connaissance des maladies humaines, nous vous en remercions très vivement.

ETUDE DES REACTIONS GANGLIONNAIRES APRES ADMINISTRATION INTRALYMPHATIQUE D'ANTIGENES CHEZ LE LAPIN

APPROCHE EXPERIMENTALE DU GRANULOME DE LA MALADIE DE HODGKIN

SOMMAIRE

Pages

PREAMBULE 1

INTRODUCTION 4

METHODES 10

I - Technique d'injection intralymphatique 11
a) Dispositif anatomique et repérage du vaisseau lymphatique .
b) Technique opératoire proprement dite.

II - Choix et dosage de l'antigène 15

III - Protocole expérimental sur l'animal 16

RESULTATS 18

I - La structure du ganglion normal 19

II - Réactions cellulaires chez les lapins traités par une injection sous-cutanée d'antigène 21
a) Les réactions au point d'injection.
b) Les réactions du ganglion poplité drainant le lieu d'injection .

III - Réactions cellulaires intraganglionnaires après injection intralymphatique d'antigène 25
a) Structure du ganglion poplité.
b) Structure du ganglion iliaque sus-jacent.

IV - Structure des ganglions témoins 29

Pages

Tableau-résumé 30

DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS 31

RESUME 35

BIBLIOGRAPHIE 37

PREAMBULE

Dans le traitement des cancers, on a actuellement l'impression très nette que les techniques radiothérapiques et chirurgicales ne sont pas loin d'avoir donné le maximum de leurs possibilités . Cet état de choses conduit le cancérologue à reporter l'essentiel de son intérêt sur les traitements médicaux, chimiothérapiques et immunologiques, et par voie de conséquence aux problèmes biologiques qui les sous-entendent, surtout métaboliques et immunologiques .

C'est dans ces conditions que nous avons été amené à nous intéresser plus particulièrement à la maladie de Hodgkin qui paraît offrir, à la lumière des progrès récents de l'immunologie et dans la perspective de l'étude des rapports hôte-tumeur, un matériel d'étude privilégié . Nous avons tenté d'en réaliser une approche expérimentale .

Ce travail a été réalisé à la Fondation Bergonié, dans le Département de Biologie . Il a bénéficié d'aides multiples sans lesquelles il n'aurait pu être mené à bien .

Monsieur le Professeur Agrégé LAGARDE , en nous accueillant à la Fondation Bergonié a eu une influence déterminante dont nous lui sommes grandement reconnaissant et il ne nous a jamais ménagé ses encouragements ni refusé une aide que nous lui avons demandée à plusieurs reprises .

Monsieur le Professeur STOLL a mis à notre disposition les moyens de son laboratoire et nous a surtout fait bénéficier avec bienveillance de son expérience dans le domaine expérimental, de ses connaissances, de la rigueur de son raisonnement et de la clarté de ses discussions . Il a largement contribué à la mise en forme du protocole expérimental, à la lecture des préparations histologiques et à la présentation de ce travail qui lui doit l'essentiel de ses qualités .

Monsieur le Professeur Agrégé AMIEL a maintes fois accepté de nous conseiller dans l'orientation de notre travail, y apportant la garantie de ses connaissances en Immunologie .

Mademoiselle le Docteur C. MEUGE nous a initié à l'histologie ganglionnaire . Elle a bien voulu consacrer une grande part de son temps pour lire nos préparations histologiques avec sa générosité et sa compétence habituelles .

Nous voulons enfin remercier Madame ANTON qui nous a aidé avec efficacité dans toutes nos manipulations et a préparé toutes les coupes histologiques et les secrétaires, Mademoiselle BUTHAUD et Mademoiselle ESPAGNET , qui ont contribué à la présentation de ce travail .

INTRODUCTION

A l'heure actuelle où l'étude des relations hôte-tumeur est au premier plan des préoccupations des cancérologues, la maladie de Hodgkin offre un champ d'étude particulièrement intéressant . En effet, il semble que le polymorphisme cytologique des ganglions hodgkiniens correspond peut-être non à une maladie cancéreuse particulièrement polymorphe, mais à la juxtaposition de deux processus comprenant d'une part une néoplasie maligne réticulaire qui peut aboutir à la cellule de Sternberg, et d'autre part, un granulome et une fibrose qui traduiraient une réaction de défense de l'organisme . On sait combien le rapport entre les cellules réticulaires et le granulome est en relation avec le pronostic de l'affection comme y ont insisté, il y a longtemps déjà, JACKSON et PARKER (1947), et comme l'ont précisé plus récemment LUKES (1963), LUKES et BUTLER (1966), LUKES, BUTLER et HICKS (1966) .

L'hypothèse ainsi émise mérite d'être vérifiée car elle entraîne des conséquences pratiques importantes . En effet, sur le plan thérapeutique, il pourrait être essentiel de distinguer les effets des traitements réalisés, radiothérapiques, chimiothérapiques ou immunologiques, sur ces différentes populations cellulaires . Par exemple, on peut concevoir que la réduction tumorale n'implique pas un bon pronostic si elle est due essentiellement à la fonte d'une réaction granulomateuse dont la présence peut être bénéfique en elle-même .

Dans cette optique, il faut souligner à quel point il est regrettable de ne pas disposer d'un modèle expérimental des réactions granulomateuses de la maladie de Hodgkin, afin justement d'étudier un traitement chez l'animal avant d'en proposer l'application chez l'Homme, et, à cet égard, on sait par exemple les avantages que les leucémologues ont retirés de l'existence de la Leucémie L 1210 de la Souris, modèle expérimental très proche de la leucémie lymphoblastique de l'Homme . Certes la maladie spontanée des Souris SJL/J, étudiée récemment à la Fondation CURIE par RUDALI et MOGUL (1967), est une approche digne d'intérêt de la maladie de Hodgkin , mais nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible de créer artificiellement un autre modèle expérimental, permettant de conduire des recherches expérimentales à applications cliniques sur des bases rationnelles quelque peu différentes .

C'est ce double but, vérification des conceptions actuelles sur les réactions granulomateuses de la maladie de Hodgkin et tentative de création d'un modèle expérimental de lymphogranulomatose qui nous a amené à entreprendre ce travail .

L'idée initiale de cette investigation est partie d'un rapprochement entre deux constatations concernant les réactions de défense de l'organisme humain à l'agression cancéreuse, telle qu'on peut la concevoir sous l'angle immunologique (MATHE , 1965; HOERNI et SEKIGUCHI, 1966) .

Ainsi les épithéliomes peuvent s'accompagner dans les ganglions de drainage de réactions réticuloplasmocytaires qui paraissent correspondre à un processus cellulaire de défense, rappelant les réactions aux homogreffes (BLACK et SPEER , 1958 ; CHASSAIGNE , 1960; CAMBEILH , 1968) .

En ce qui concerne plus spécialement la maladie de Hodgkin qui nous intéresse ici, les hypothèses formulées actuellement tendent à la considérer comme un sarcome des cellules réticulaires dont les éléments seraient entourés d'un granulome, caractérisé par son polymorphisme, correspondant peut-être à la réaction de défense de l'organisme, et pouvant évoluer vers la fibrose (LUKES , 1963) . Dans cet ordre d'idées, nous tenons d'ailleurs à rappeler que le Professeur BIRABEN avait attiré depuis longtemps notre attention sur cette idée et qu'il considérait que la maladie de Hodgkin s'intègre dans une gamme continue de pathologie néoplasique allant du réticulosarcome où il existe exclusivement une prolifération maligne de cellules réticulaires assimilables à une culture pure, jusqu'au granulome de Hodgkin où cette prolifération est associée à une réaction cellulaire importante . Entre les deux se situeraient la réticulose histiomonocytaire et le sarcoma hodgkini présentant des rapports variables entre ces deux constituants selon les sujets et au cours de l'évolution chez un même sujet, probablement à titre de résultante dans le conflit entre l'agression néoplasique et les défenses de l'hôte .

Toutes ces conceptions sont encore du domaine de l'hypothèse mais il faut cependant signaler en leur faveur deux ordres d'arguments . LUKES , BUTLER et HICKS (1966) en confrontant les aspects histologiques et le pronostic de 377 cas de lymphogranulomatose maligne montrent bien le caractère favorable de l'existence d' un granulome bien représenté, en particulier lorsqu'il est lymphocytaire . D'autre part on connaît l'existence de réactions granulomateuses très proches de celles de la maladie de Hodgkin dans certains cas d'agressions infectieuses ou parasitaires (DUHAMEL , 1967), notamment toxoplasmique, idée sur laquelle nous avons insisté récemment avec J. CHAUVERGNE , C. MEUGE et C. BLONDEL de JOIGNY (1968) .

A notre connaissance cette question n'a encore jamais été abordée sous l'angle expérimental car les essais anciens de reproduction expérimentale des lésions hodgkiniennes à partir de broyats de ganglions pathologiques humains n'avaient pour but que de démontrer l'existence d'un agent infectieux transmissible (MARCHAL , BRUN , LEMOINE et BLOCH-MICHEL , 1933) .

A titre d'hypothèse de travail, nous avons donc supposé que les réactions cellulaires assez particulières de la maladie de Hodgkin résultent d'une agression intervenant d'emblée en situation intraganglionnaire . Ce siège permettrait alors l'assemblage, dans le même site, d'une série de réactions cellulaires responsables du polymorphisme du granulome qui, rappelons-le, associe aux cellules réticulaires malignes une grande variété de cellules morphologiquement normales : granulocytes neutrophiles et éosinophiles, histiocytes , fibroblastes et fibrocytes , lymphocytes et plasmocytes enfin .

Ici doit intervenir un rappel succinct des conceptions actuellement en cours sur les réactions de défense de l'organisme et qui mettent précisément en jeu les réactions cellulaires dont nous venons de parler, rappel indispensable étant donné la confusion qui règne encore souvent en ce domaine .

Une agression antigénique, de quelque nature qu'elle soit, entraîne des réactions cellulaires dans l'organisme, réactions qui se développent en deux phases successives . La première ou phase afférente comprend la pénétration de l'antigène dans l'organisme, l'appréhension de cet antigène par les cellules (phagocytes) chargées de la défense de l'organisme, la préparation de cet antigène par ce même type de cellules afin de le mettre sous une forme " reconnaissable" qui sera transmise aux cellules chargées de réagir : c'est une phase d'information

des cellules immunologiquement compétentes . La seconde ou phase efférente se traduit par le fait que les cellules immunocompétentes, informées à la suite des évènements survenus au cours de la phase précédente, vont répondre schématiquement soit en excrétant des anticorps, 19 S puis 7 S en général, qui diffuseront à distance et se porteront sur les lieux de l'agression antigénique, soit en se déplaçant elles-mêmes sur les lieux de l'agression, portant sur elles un facteur de défense mal défini qui est peut-être un anticorps intracellulaire .

Malgré les incertitudes persistant dans la connaissance de la phase efférente, c'est cependant la phase afférente qui reste la plus mal connue . A ce sujet, on pense que les particules antigéniques sont absorbées par des phagocytes microphages (leucocytes polynucléaires neutrophiles) ou macrophages (histiocytes) . Ces cellules soumettraient l'antigène à des scissions moléculaires, sans doute grâce aux enzymes protéolytiques lysosomiales, extériorisant ainsi les sites antigéniques . L'information antigénique ainsi mise en évidence serait ensuite transmise sous une forme mal définie aux cellules immunocompétentes chargées de répondre . Soulignons cependant que pour satisfaisantes qu'elles soient, ces conceptions , déjà entrevues par EHRICH et HARRIS (1942), sont plus théoriques que démontrées expérimentalement et, récemment, NOSSAL (1968) soulignait à juste titre les lacunes de nos connaissances sur ce point .

En ce qui concerne la maladie de Hodgkin, on peut penser que la présence de cellules néoplasiques réticulaires apparues d'emblée dans le ganglion entraîne des réactions correspondant à un mélange de réactions cellulaires appartenant à la phase afférente et à la phase efférente, juxtaposées, processus qui rendrait compte du polymorphisme cellulaire .

Ces considérations nous ont conduit à étudier les réactions cellulaires survenant dans un ganglion à la suite de l'administration directe dans les voies lymphatiques d'un corps étranger à propriété antigénique assimilable, dans notre idée, aux cellules réticulaires malignes du Hodgkin et qui doit en principe susciter une association de réactions cellulaires appartenant aux phases afférente et efférente, comme on peut penser que c'est le cas dans la maladie de Hodgkin .

METHODES

Les réactions ganglionnaires qui suivent l'administration à distance de l'antigène sont bien connues, que l'on opère par injection sous-cutanée, intradermique, intramusculaire ou par greffe de peau ou d'autre tissu. Au contraire, les injections directes par la voie intralymphatique ont été très rarement pratiquées chez l'animal. Cette technique a été seulement employée pour étudier soit la diffusion du carcinome 256 de Walker à partir des lymphatiques testiculaires de Rat (ENGESET, 1959, 1959), soit l'action d'antimitotiques chez le Chien (CALNAN, RIVIERO et REIS, 1967), soit enfin le transit de substances et de cellules radiomarquées chez le Chien aussi (STAHL et JENKINS, 1967). A notre connaissance par contre, la réaction cellulaire intraganglionnaire après administration d'antigènes par cette voie n'a pas été étudiée.

On peut expliquer cette lacune par la relative difficulté technique des injections intralymphatiques, principal problème que nous avons eu à résoudre en abordant ce travail. C'est pourquoi nous détaillerons la technique d'injection intralymphatique que nous avons mise au point.

La possibilité de cette injection implique une taille suffisante des vaisseaux lymphatiques et dans ce but nous avons choisi comme animal d'expérience le Lapin domestique (Oryctolagus cuniculus) généralement de la race "fauve de Bourgogne" en nous adressant à

des lapins mâles de 5 à 8 mois pesant entre 2, 5 et 3, 5kg, puisque le développement du système lymphatique du Lapin est achevé au cinquième mois et que son involution commence à partir de 12 mois (BABES, 1930). Nous avons veillé à une répartition identique de races dans les divers groupes lors de l'appel occasionnel à des animaux de races différentes, précaution qui s'est révélée inutile, tous les sujets ayant sensiblement le même comportement.

Les animaux sont logés dans une pièce à air conditionné et sont alimentés avec des granulés alimentaires, tandis que les légumes verts ainsi que l'eau de boisson sont donnés à discrétion .

I - TECHNIQUE D'INJECTION INTRALYMPHATIQUE .

Pour mettre l'antigène directement en contact avec le tissu intraganglionnaire nous avions la possibilité ou bien de mettre à jour un ganglion lymphatique et d'injecter le produit à travers la capsule ou bien de dénuder un vaisseau lymphatique afférent au ganglion et d'y injecter l'antigène qui parvient vite dans ces conditions dans la pulpe ganglionnaire par une voie physiologique .

Nous avons rejeté la première technique pour éviter que le traumatisme créé sur le ganglion même provoque à son niveau des réactions locales non spécifiques susceptibles de gêner ensuite l'observation et l'interprétation des réactions cellulaires d'origine antigénique . Aussi avons-nous mis au point une technique d'injection par la voie lymphatique répondant à la seconde possibilité.

Après divers essais sur les vaisseaux lymphatiques de l'oreille suivant la technique de lymphographie cervicale de FISCH (1966), nous avons trouvé un territoire lymphatique plus intéressant, à savoir celui de la patte

postérieure, drainé par un ganglion lymphatique poplité unique et qui offre tous les avantages requis . Rappelons brièvement les dispositions mises en jeu .

A_/ DISPOSITIF ANATOMIQUE ET REPERAGE DU VAISSEAU LYMPHATIQUE :

Les capillaires lymphatiques de l'extrémité de la patte postérieure du lapin se drainent par deux chaînes lymphatiques externe et interne qui toutes deux se déversent dans le ganglion poplité comme on peut le voir par exemple à l'aide de fluorescents biologiques (GOUAZE , CASTAING et SOUTOUL, 1965) . Ce ganglion poplité est de taille moyenne . Superficiel, il siège un peu au-dessus de l'interligne articulaire du genou, dans la gouttière musculaire limitée par le biceps crural en dehors et les muscles semitendineux et semimembraneux en dedans au voisinage de la grande veine saphène (JOSSIFOW , 1927; COHRS et SCHULZ , 1958) . Le drainage ultérieur se fait dans les ganglions iliaques sans relais inguinal , les ganglions inguinaux drainant seulement les lymphatiques de la cuisse .

Cette disposition présente, dans l'optique de notre expérimentation, d'appréciables avantages dont nous avons vérifié la réalité lors d'études préliminaires . Le ganglion poplité est toujours unique et la lymphe du segment sous-jacent de la patte postérieure y passe obligatoirement (EHRICH et HARRIS , 1942 ; FISCHER et FISCHER , 1966), point que nous avons vérifié à plusieurs reprises par injection de Patent blue après découverte du ganglion et des lymphatiques sus et sous-jacents . Dans ce cas on suit très bien la progression du colorant et l'on n'observe jamais de court-circuit para-ganglionnaire . Par ailleurs, le vaisseau lymphatique satellite de la grande veine saphène est double et constant, ce qui facilite son cathétérisme .

Il est parfaitement possible de le répérer sans coloration préalable puisqu'il est sur le même plan que la veine dont il est satellite . Après ouverture et décollement de la peau et du tissu sous-cutané immédiatement sous-jacent, il se présente comme un vaisseau clair , brillant, parfois légèrement lactescent, à parois très fines, de calibre un peu irrégulier, rarement franchement moniliforme . En cas de doute on le dilate très aisément en massant de bas en haut le segment distal de la patte .

B/ TECHNIQUE OPERATOIRE PROPREMENT DITE :

1°- Préparation du lapin .

Chaque animal est préparé par une injection sous-cutanée de 1/2 à 1 ampoule à 50mg de Chlorpromazine (Largactil *) . Une heure après, il est anesthésié par injection intraveineuse lente de 40mg par kg de Thiopental sodique (Nesdonal *) en surveillant le pouls, les réflexes et la respiration . Puis la patte est tondue à la tondeuse avant d'être rasée avec une pâte épilatoire (Veet*) . Enfin il est placé en décubitus latéral du côté à opérer, la patte étant en extension, son extrémité fixée au plan de la table par une bande adhésive . L'autre patte est repliée sous le ventre et attachée avec la queue, dégageant bien ainsi la face postéro-interne de la patte concernée .

2°- Intervention .

Elle est réalisée de façon aseptique sous loupe binoculaire . La région opératoire est désinfectée à l'alcool puis un champ troué est mis en place .

La peau est incisée au bistouri sur 2 à 3cm en regard de la grande veine saphène que l'on voit à travers les téguments . La plaie opératoire est élargie par décollement de la peau du tissu cellulaire sous-cutané . Les vaisseaux lymphatiques, flanquant la veine, sont repérés en général rapidement, parfois seulement après massage du segment de patte sous-jacent qui les rend turgescents. On choisit alors le vaisseau qui paraît le plus favorable. Sa dissection représente le temps délicat de l'intervention car il est important de dégager le tissu conjonctif sus-jacent au vaisseau pour faciliter son abord mais il faut le laisser adhérer au conjonctif profond car sa paroi est fragile . Le vaisseau lymphatique une fois exposé, on pratique l'injection avec une aiguille de 4/10 .

On voit bien la pointe de l'aiguille dans le vaisseau à travers sa paroi et, en poussant le produit qui est huileux, on le voit progresser et dessiner de façon parfaite la portion de lymphatique sus-jacent . Si une faute technique entraîne une injection paravasculaire, on s'en aperçoit immédiatement par le gonflement des tissus adjacents. Ce repérage est important car il permet d'être sûr que le produit injecté passe bien directement dans le lymphatique.

Quant l'injection est achevée, on retire l'aiguille du vaisseau en le comprimant aussitôt avec un tampon monté pour éviter toute fuite . L'hémostase se fait spontanément et il ne reste qu'à refermer la plaie opératoire par 3 ou 4 agrafes de 7, 5mm et à appliquer un petit pansement adhésif .

L'ensemble de ces temps opératoires demande de 15 à 30 minutes selon les cas . Le lapin opéré est ensuite isolé dans une cage individuelle galvanisée qui évite les blessures dues aux combats entre lapins et la disjonction des plaies opératoires .

II - CHOIX ET DOSAGE DE L'ANTIGENE .

Notre étude étant essentiellement histologique, nous avons choisi un antigène déterminant une réaction de défense de type cellulaire prédominant . Le type des réactions d'hypersensibilité retardée est réalisé par la tuberculose mais il n'est possible d'utiliser ni le B. C. G. qui tuberculise le Lapin ni la tuberculine qui est un haptène et de ce fait incapable à elle seule de déclencher une immunisation . Aussi notre choix s'est-il finalement porté sur l'adjuvant de Freund, fabriqué par les Laboratoires B-D MERIEUX dont la composition est la suivante :

- B. K. tués et séchés ..... 7 mg
- Arlacel (Hilltop Laboratory) ..... 1 ml
- Mayoline (Esso Standard) ..... 6 ml

La détermination du volume d'antigène à administrer par voie intralymphatique pose un problème particulier puisqu'il est nécessaire d'en injecter assez pour réaliser une bonne imprégnation du ganglion poplité sans dépasser ses limites . En effet, les ganglions sus-jacents sont de petite taille et se laisseraient traverser facilement par le produit injecté qui risque alors de gagner par le canal thoracique la circulation générale et de déterminer une réaction immunitaire généralisée venant interférer au niveau du ganglion poplité avec la réaction locale . La quantité choisie a été déterminée indirectement en injectant

des quantités diverses de colorant dans le vaisseau lymphatique et en observant sa diffusion après exposition à ciel ouvert du ganglion poplité et de ses lymphatiques efférents , la quantité optimale étant de 0, 1mm^3 dans ces conditions .

A titre de contrôle et pour vérifier l'absence de dépassement du produit injecté dans les ganglions iliaques et surtout dans la circulation générale, nous avons prélevé et examiné systématiquement les ganglions iliaques, le ganglion poplité contro-latéral et la rate .

III - PROTOCOLE EXPERIMENTAL SUR L'ANIMAL .

Les animaux soumis à l'expérience ont été divisés en trois lots distincts comprenant chacun dix lapins .

Le premier lot a été traité par l'antigène administré par voie intralymphatique, le deuxième lot a fait l'objet d'une injection similaire d'antigène mais par la voie sous-cutanée, enfin le troisième a été constitué de lapins soumis à une injection intralymphatique non antigénique, en l'occurence de sérum physiologique . Les deux derniers lots représentent donc les témoins de la première expérience et c'est la comparaison des résultats qui nous a permis d'aboutir aux conclusions exposées plus loin .

Le sacrifice des animaux a été réalisé entre le premier et le dixième jour après le traitement par une injection massive de thiopental sodique . Les ganglions une fois prélevés sont sectionnés par le milieu, des empreintes en sont prises sur lames et la pièce est ensuite

fixée dans le liquide de Bouin . Après inclusion à la paraffine, les coupes obtenues ont été colorées par la technique trichrome faisant appel à l'hémalun de Mayer, à l'érythrosine et au safran .

R E S U L T A T S

L'aspect original de notre travail est constitué par l'étude de la réaction cellulaire ganglionnaire après injection directe de l'antigène dans les voies lymphatiques desservant le ganglion, mais l'interprétation des faits exige naturellement un rappel de la structure d' un ganglion normal de Lapin et une description des réactions ganglionnaires déjà connues et qui suivent l'injection d e l'antigène en dehors des voies lymphatiques .

Nous envisagerons donc dans l'ordre :

I - La structure du ganglion normal .

II - Les réactions cellulaires chez les lapins traités par injection sous-cutanée d'antigène :
  A_/ Les réactions au point d'injection ;
  B_/ Les réactions du ganglion poplité de drainage .

III - Les réactions cellulaires intra-ganglionnaires après administration d'adjuvant par voie intra-lymphatique :
  A_/ Au niveau du ganglion poplité ;
  B_/ Au niveau du ganglion iliaque sus-jacent .

IV - La structure des prélèvements témoins .

L'essentiel de nos résultats est condensé dans un tableau synoptique incorporé à ce chapitre dans lequel nous développerons les données qui ont servi à l'établissement de ce schéma .

I - LA STRUCTURE DU GANGLION NORMAL .

Le travail déjà ancien de JORDAN et LOOPER (1927) insiste surtout sur les variations de cette structure en fonction de l'âge . Les buts poursuivis ici nous ont amené à pratiquer nous-même cette étude en examinant de nombreux ganglions, poplités ou venant d'autres aires lymphatiques, prélevés sur des lapins du même âge et n'ayant fait l'objet d'aucun traitement .

Un ganglion poplité normal se présente sous forme oblongue, parfois discrètement polylobée et mesure en moyenne 10x5mm . Il est limité par une capsule fine et comprend grossièrement deux parties . A la périphérie on trouve une zone corticale entourée par la capsule sous laquelle cheminent les sinus périfolliculaires et où arrivent les lymphatiques afférents . On y trouve également les follicules lymphoïdes . Dans la partie centrale ou zone médullaire, les voies caverneuses lymphatiques s'insinuent entre les cordons folliculaires formés de tissu lymphoïde . La proportion entre les zones médullaire et corticale est assez variable , la corticale étant en général deux fois plus épaisse que la médullaire . Le hile est en position variable, parfois dans la région médiane du ganglion, le plus souvent à son pôle supérieur, tandis que les lymphatiques afférents y arrivent souvent à son

pôle inférieur . Les vaisseaux sanguins, venus de la périphérie, se distribuent au tissu lymphoïde à partir des cloisons conjonctives du ganglion .

Examinons d'un peu plus près ces différents éléments . La capsule est toujours nette, mince, régulière . Les follicules lymphoïdes sont généralement bien dessinés, nombreux et tassés les uns contre les autres. Disposés à la périphérie du ganglion, généralement en une couche, parfois en deux ou trois couches grossièrement concentriques, ils délimitent l'espace médullaire . Ces aspects peuvent se modifier évidemment quelque peu selon le niveau de la coupe d'un ganglion à l'autre .

Chaque follicule est constitué d'une couronne sombre et d'un centre clair pratiquement toujours présent. Les volumes respectifs de la couronne et du centre clair varient peu d'un ganglion à l'autre ou d'un follicule à l'autre, ces variations dépendant essentiellement du plan selon lequel chaque follicule est sectionné . Dans l'ensemble le centre clair germinatif occupe une place assez importante et sans doute faut-il rattacher cette prédominance au fait que chez le Lapin les leucocytes circulants sont en majorité lymphocytaires (55% en moyenne, SCHERMER , 1958) .

Le centre clair est constitué de plusieurs types cellulaires . On y trouve un reticulum formé de fibres et de cellules conjonctives dont un certain nombre est en mitose . Il abrite des cellules lymphoïdes, surtout des lymphoblastes, et aussi quelques petits lymphocytes qui assombrissent légèrement cette zone, toutes ces cellules étant réparties uniformément . On peut aussi y observer quelques rares petits vestiges cellulaires ou acellulaires en cours de phagocytose dans des histiocytes qui prennent alors un aspect macrophagique .Les cellules à caractères plasmocytaires sont rares comme cela a déjà été noté (PERNIS , 1967) .

La couronne du follicule est dense, faite de petits lymphocytes très tassés, semés de quelques rares lymphoblastes et elle est toujours nettement individualisée .

Les sinus périfolliculaires, comme les voies caverneuses médullaires, sont en général bien individualisés . Ils peuvent être libres ou contenir quelques éléments cellulaires de type histiocytaire ou lymphocytaire, très rarement plasmocytaire, aspect qui se retrouve aussi bien dans les zones sous-capsulaires que dans la médullaire . Leur extension réduit beaucoup celle des cordons ; elle est maximale au hile .

Les cordons lymphoïdes ont une importance réduite dans la medulla où les voies caverneuses prédominent . Ils sont formés de lymphocytes inclus dans le reticulum et sont beaucoup moins tassés que dans la couronne folliculaire .

II - REACTIONS CELLULAIRES CHEZ LES LAPINS TRAITES PAR UNE INJECTION SOUS-CUTANEE D' ANTIGENE .

A/ LES REACTIONS AU POINT D'INJECTION :

La toile de fond de la zone où l'on pratique l'injection est constituée par un tissu conjonctif celluloadipeux dont l'intégrité est plus ou moins modifiée selon l'intensité des éléments pathologiques ajoutés .

Le produit d'injection est représenté, en raison de ses caractères huileux et des solvants employés pour la préparation des coupes, par des vacuoles optiquement

vides, plus ou moins importantes selon leur situation , de grande taille au centre, petites à la périphérie, dissociant le tissu conjonctif . On y trouve aussi des infiltrats hématiques secondaires au traumatisme de l'injection et qui évoluent vers une hémolyse puis vers la résorption .

Enfin, et c'est ce qui nous intéresse le plus , on y voit une réaction granulomateuse, centrée sur les vacuoles lipidiques et qui est formée surtout de polynucléaires et d'histiocytes et plus rarement de lymphocytes . L'observation de capillaires dilatés, remplis de polynucléaires, accrédite l'origine sanguine de ces cellules, ce qui n'a d'ailleurs rien d'étonnant . Ces polynucléaires sont soit des neutrophiles, soit des éosinophiles étant entendu que les granulocytes du Lapin correspondant du point de vue fonctionnel aux polynucléaires neutrophiles humains ont une affinité "éosinophile" pour les colorants utilisés dans la préparation des coupes ce qui leur fait donner le nom de "pseudoéosinophiles" (SCHERMER , 1958) . Ces granulocytes plus ou moins lysés, sont au contact direct des vacuoles paraissant constituer la première ligne de défense contre l'agression tandis que les histiocytes, étroitement associés à eux, présentent des aspects de macrophagie .

Il n'y a jamais de réaction à cellules géantes ce qui témoigne sans aucun doute du caractère peu agressif du solvant contenant les BK tués et qui entre dans la constitution de l'antigène employé .

Cette réaction granulomateuse, très précoce, apparaît dès le premier jour après l'injection et, dans les jours qui suivent, on observe le plus d'images évoquant la diapédèse . L'évolution se fait ensuite vers la fragmentation et la résorption des vacuoles lipidiques , l'effacement des suffusions hémorragiques et vers la

fibrose . Dans ce cas, les histiocytes paraissent se transformer en fibrocytes et une coque fibreuse s'ébauche parfois autour de vacuoles incomplètement résorbées .

Les modifications ainsi observées sont bien connues et on peut logiquement les relier entre elles en une interprétation dynamique qui est encore conjecturale sur certains points . A la suite de l'introduction de l'antigène les polynucléaires affluent à partir des capillaires sanguins par diapédèse ; ils phagocytent le corps étranger et se lysent ensuite . Ultérieurement les histiocytes mobilisés exercent leur pouvoir de phagocytose sur les débris des polynucléaires et ce qu'ils contiennent du corps étranger, sans doute déjà en partie transformé par les enzymes lysosomiales de leurs granulations .

L'étude du ganglion poplité sus-jacent nous montre que les modifications ne se limitent pas au point d'injection, mais affectent également le ganglion dont la région en question est tributaire .

B/ LES REACTIONS DU GANGLION POPLITE DRAINANT LE LIEU D'INJECTION :

La réaction cellulaire dans le ganglion poplité sus-jacent à l'injection est essentiellement caractérisée par une prolifération histiolymphocytaire qui entraîne une augmentation modérée du volume du ganglion .

On assiste d'abord à un afflux d'histiocytes provenant du point d'injection . Ils se voient d'abord dans les sinus afférents puis ils atteignent la zone médullaire . Ils s'accumulent ainsi dans les voies caverneuses médullaires à partir des deuxième et troisième jours, comblant et distendant la lumière de ces voies lymphatiques . On

observe ensuite, avec un léger décalage, une réaction des follicules lymphatiques de la zone corticale qui est caractérisée par l'extension des centres clairs puis la disparition de la structure folliculaire classique . A partir du sixième-septième jour l'ampleur de ces modifications est telle que la distinction entre tissu lymphoïde et voies lymphatiques devient difficile . Dans l'ensemble des zones ainsi remaniées, on note essentiellement une juxtaposition sans ordre de plages claires et sombres . Dans les plages claires qui correspondent sensiblement aux sinus dominent les histiocytes, tandis que les plages sombres correspondent à du tissu lymphoïde puisqu'on y trouve les petits lymphocytes, les limites entre ces deux types de plages étant mal définies . Dans les jours suivants les zones histiocytaires s'estompent par extension des plages lymphocytaires qui tend à homogénéiser encore plus la structure ganglionnaire où l'on trouve de petits amas d'histiocytes environnés de cellules lymphoïdes . Enfin, on peut observer dans certaines zones un début de fibrose intraganglionnaire .

La réaction caractéristique ainsi schématiquement brossée exige qu'on la complète sur quelques points de détail . Tout d'abord on doit noter que la chronologie des réactions n' est pas absolument constante puisqu'on peut observer un décalage de vingt-quatre à quarante-huit heures au maximum entre les différents temps des modifications cellulaires et structurales selon les sujets . On remarquera ensuite que l'intensité des réactions est variable . Le plus souvent elle est modérée ; parfois elle est intense et bouleverse complètement la structure de tout le ganglion ; parfois elle est relativement localisée à un secteur ganglionnaire et seule l'observation de plusieurs ganglions permet de retrouver la séquence évolutive décrite, cette localisation ne modifiant en rien le schéma général de la réaction ganglionnaire .

Enfin, deux lapins ont présenté une structure ganglionnaire différente en apparence . En effet, au niveau du sinus périphérique nous avons observé quelques petites vacuoles lipidiques provenant sans aucun doute de l'adjuvant de Freund injecté et parvenu accidentellement jusqu'au ganglion par effraction de capillaires lymphatiques situés au niveau de la zone d'injection sous-cutanée . Nous avons alors observé sur ce point des aspects ganglionnaires identiques à ceux que nous avons obtenus lors des injections intralymphatiques directes dont nous parlerons plus loin, observation qui confirme les différences de réaction des ganglions suivant que le corps étranger antigénique est à distance ou dans le ganglion .

En somme et mise à part cette dernière particularité, les faits notés ici sont en accord avec ceux qui ont été observés classiquement par la plupart des auteurs à la suite d'injections d'antigène ou de greffes de peau à distance d'un ganglion (ANDRE, SCHWARTZ, MITUS et DAMESHEK , 1962; MATHE et AMIEL , 1962; VOISIN , 1964) .

III - REACTIONS CELLULAIRES INTRAGANGLIONNAIRES APRES INJECTION INTRALYMPHATIQUE D' ANTIGENE .

A/ STRUCTURE DU GANGLION POPLITE :

Dans les ganglions poplités examinés la présence de nombreuses vacuoles atteste que l'adjuvant est bien parvenu directement dans le ganglion . Les vacuoles sont de tailles diverses, ont une répartition variable dans le ganglion, prédominant au début dans la corticale, puis dans la

médullaire . Leur présence est responsable des importants remaniements que l'on observe et qui entraînent une nette augmentation de volume du ganglion .

Initialement ces vacuoles contenant la substance antigénique sont environnées d'histiocytes . Cette réaction histiocytaire prédomine au début à la périphérie du ganglion, au niveau des sinus sous-capsulaires correspondant aux vaisseaux lymphatiques afférents par lequel est arrivé l'antigène injecté, puis elle progresse vers les voies caverneuses médullaires jusque-là libres.

Ces populations histiocytaires vont être rapidement panachées par des polynucléaires . Ceux-ci proviennent de la circulation sanguine car ici aussi on observe , dans les quatre à cinq premiers jours, la présence de capillaires sanguins remplis de polynucléaires qui offrent des images de diapédèse . Ces polynucléaires se répartissent de façon irrégulière dans les sinus et dans les cordons lymphoïdes, mais surtout ils réalisent des images très particulières de microphagie à l'entour des vacuoles lipidiques . Ces vacuoles , ainsi environnées d'histiocytes et de polynucléaires, se résorbent progressivement du fait de la phagocytose, dans le même temps qu'un certain nombre de polynucléaires sont lysés ou en voie de lyse . Les histiocytes présentent des images de macrophagie, contenant dans leur cytoplasme soit des vacuoles lipidiques, soit des fragments de polynucléaires .

Ces images de phagocytose sont précoces, dès le premier jour et persistent longtemps puisque l'on en observe encore au huitième jour . Elles sont d'abord périphériques et prédominent au niveau des sinus sous-capsulaires . Puis cette réaction phagocytaire, histiocytaire ou granulocytaire, diffuse ou centrée sur des vacuoles antigéniques progresse de la périphérie vers le centre et distend les voies caverneuses où elle est maximale vers le sixième jour .

Elle s'accompagne d'une modification des follicules lymphoïdes . Initialement on assiste à une augmentation de surface des centres clairs, puis dès le troisième jour, on constate que les centres clairs des follicules ont disparu et que la structure de la zone corticale tend à s'homogénéiser . Au quatrième jour, toute structure corticale a disparu et on observe seulement des plages sombres irrégulières constituées par des cellules lymphoïdes et quelques histiocytes . Ces plages sombres alternent avec des plages claires correspondant essentiellement à la réaction histiocytaire parsemée de quelques polynucléaires dispersés ou groupés en îlots de microphagie , les plages claires tendant à se substituer aux plages sombres .

Entre le sixième et le septième jour, l'équilibre se modifie, l'extension des plages histiocytaires cessant alors . A partir du huitième jour, la réaction lymphocytaire reprend le dessus et on observe alors une régression des plages histiocytaires progressivement envahies par du tissu lymphoïde .

Enfin, on note dans les ganglions prélevés en dernier un début de fibrose qui reste discrète .

Par ailleurs, nous avons été frappé par l'absence de toute réaction à cellules géantes et la rareté des cellules de type plasmocytaire .

Ainsi, dans l'essentiel, l'injection d'un corps étranger antigénique dans un ganglion entraîne une succession de plusieurs types de réactions cellulaires comprenant essentiellement la mise en jeu d'histiocytes et de polynucléaires, puis de lymphocytes et enfin de fibroblastes . Cette évolution est progressive, mais du fait que chaque modalité dure plusieurs jours, elles se chevauchent et leur coexistence donne aux ganglions un aspect polymorphe, véritablement granulomateux . Dans ce

granulome, l'affinité tinctoriale particulière des polynucléaires neutrophiles du Lapin donne une allure éosinophile prédominante . L'évolution ultérieure de ce granulome se fait vers la fibrose .

B_/ STRUCTURE DU GANGLION ILIAQUE SUS - JACENT :

On y rencontre deux éventualités différentes .

Dans le premier cas et malgré la faible quantité d'adjuvant injecté, nous avons constaté qu'une petite quantité du produit a dépassé le ganglion poplité pour atteindre le ganglion iliaque où les réactions cellulaires sont alors absolument comparables à celles que nous venons de décrire dans les ganglions poplités directement injectés . On note cependant que les modifications cellulaires se limitent à un secteur du ganglion où la très petite quantité d'adjuvant ayant dépassé le ganglion poplité est venue se loger .

Dans la seconde éventualité, l'adjuvant n'a pas dépassé le premier relais ganglionnaire et l'on observe alors des modifications cellulaires comparables à celles que l'on rencontre dans les ganglions poplités en cas d'injection sous-cutanée de l'antigène .

En somme, on trouve ici les deux types de réaction cellulaire qui correspondent à une agression antigénique directe intra-ganglionnaire, soit à une agression antigénique à distance .

IV - STRUCTURE DES GANGLIONS TEMOINS .

Nous avons voulu vérifier que la réaction due à l'introduction de l'antigène ne dépassait pas la zone étudiée en entraînant des réactions générales et que les manipulations opératoires ne perturbaient pas, par elles-mêmes, la morphologie ganglionnaire .

Sur le premier point, les examens du ganglion poplité contro-latéral à l'injection et de la rate n'ont pas montré de modification appréciable de la structure de ces organes . De ce fait, on peut affirmer l'absence d'une réaction immunologique généralisée venant interférer avec la réaction locale étudiée .

Sur le second point, l'étude des ganglions poplités provenant de sujets témoins traités par des injections sous-cutanées ou intra-lymphatiques de sérum physiologique nous a permis de vérifier l'absence de toute modification particulière et d'éliminer ainsi une intervention éventuelle des manipulations dans la genèse des modifications ganglionnaires précédemment décrites .

Injection de l'antigène dans le tissu cellulaire sous-cutané	*Injection de l'antigène directement dans la voie lymphatique afférente aux ganglions observés*
- Au point d'injection : 1er jour : vacuoles lipidiques, suffusions hémorragiques ; réaction granulomateuse : polynucléaires, histiocytes, rares lymphocytes. 6-7ème jour : résorption des vacuoles et évolution vers la fibrose. I - Dans le ganglion poplité susjacent : 2ème jour : afflux d'histiocytes venant du point d'injection. 3ème jour : réaction lymphoïde: élargissement des centres clairs, homogénéisation des structures. 6-7ème jour : régression des histiocytes. 9-10ème jour : retour à la normale, fibrose discrète.	III - Dans le premier relais ganglionnaire : Présence de vacuoles lipidiques. 1er jour : réaction histiocytaire, afflux de polynucléaires. 2ème jour : augmentation des centres clairs des follicules. 3ème jour : la réaction initialement périphérique s'étend vers la médulla et intéresse tout le ganglion. 4ème jour : homogénéisation du tissu lymphoïde. 6-7ème jour : mélange des populations cellulaires, aspect de granulome; régression des histiocytes; résorption des vacuoles lipidiques. 9-10ème jour : retour à la normale; fibrose discrète. IV - Dans le second relais ganglionnaire : Comme III ou comme II selon que l'antigène a dépassé ou non le premier relais.

Tableau schématique résumant les réactions cellulaires observées.

DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS

Nos expériences montrent donc qu'en introduisant directement dans les ganglions du Lapin un corps étranger contenant des antigènes, on y déclenche un ensemble de réactions cellulaires de type granulomateux. Elles se traduisent d'abord par une réaction histiocytaire associée à un afflux granulocytaire. Par la suite, la réaction s'étend à tout le ganglion en dehors même du voisinage du corps étranger. Cette généralisation se traduit par une ubiquité de la réaction histiocytaire et granulocytaire. Simultanément le tissu lymphoïde cortical présente une désorganisation des formations folliculaires normales avec homogénéisation de leur structure, ce qui correspond sans nul doute à un comportement physiopathologique qu'il n'est pas possible d'élucider dans le détail sur la simple observation histologique au microscope optique.

Par la suite, du fait de la résorption progressive du corps étranger et des antigènes qui lui sont associés, on assiste au retour vers la structure histologique normale, les histiocytes et les polynucléaires disparaissant en même temps que les follicules se réorganisent. Dans certains cas, on voit s'ébaucher une réaction de fibrose.

Ces réactions ne s'observent que dans les ganglions où le corps étranger antigénique est parvenu directement par la voie lymphatique, sans subir de modification

préalable . Elles ne s'observent pas sous cette forme dans les ganglions lorsque le lieu d'injection du produit est situé dans le tissu sous-cutané . Le granulome ainsi réalisé à l'occasion d'une injection ganglionnaire par voie directe lymphatique rappelle sur de nombreux points le granulome observé dans la maladie de Hodgkin . Cette ressemblance est peu marquée à la phase de début où les réactions sont centrées sur le corps étranger, mais elle devient frappante au stade de réaction généralisée, les modifications débordant alors la proximité des corps étrangers pour s'étendre au tissu lymphoïde ambiant .

Que l'on ait affaire à des réactions focales ou généralisées, on observe l'intervention des mêmes éléments cellulaires, à savoir les polynucléaires, les cellules réticulaires, les lymphocytes, quelques plasmocytes, qui sont caractéristiques de ce tissu de granulation . La présence des leucocytes éosinophiles dans le granulome hodgkinien est très difficile à apprécier dans le granulome produit ici expérimentalement puisqu'on sait que les granulations des polynucléaires "neutrophiles" du Lapin présentent une affinité à l'éosine très marquée qui ne permet pas de départager avec sécurité ces deux types cellulaires lorsqu'ils sont présents en grande quantité, souvent à l'état de pycnose, dans les tissus ganglionnaires .

Les faits observés montrent donc qu'en injectant directement un corps étranger antigénique dans les ganglions du Lapin , on déclenche à leur niveau un ensemble de réactions cellulaires très comparables à celles qui s'observent dans les granulomes ganglionnaires de la maladie de Hodgkin humaine et que l'on peut donc considérer, sur cette base expérimentale, comme une réaction de défense de l'organisme tendant à endiguer la prolifération réticulaire maligne . La similitude de réaction locale et générale du ganglion à la présence d'un élément anormal, tumoral ou introduit expérimentalement, pourvu que s a

situation soit d'emblée intraganglionnaire , nous donne à penser que l'on peut assimiler la cellule de Sternberg à un corps antigénique .

Tout naturellement l'évolution ultérieure est différente puisque la disparition du corps étranger antigénique dans notre expérimentation entraîne un retour progressif à la normale avec une discrète réaction fibreuse tandis que la persistance de la cellule de Sternberg dans le ganglion hodgkinien induit le maintien des structures granulomateuses pathologiques qui paraissent être un épiphénomène et s'accompagnent aussi de réactions de fibrose .

En somme, les résultats que nous avons obtenus apportent un support expérimental rationnel à l'hypothèse selon laquelle les cellules réticulaires néoplasiques, dont l'expression la plus anormale est constituée par la cellule de Sternberg, représenteraient dans le ganglion hodgkinien les seuls éléments malins . Elles susciteraient à leur voisinage immédiat et à distance des réactions de nature granulomateuse comparables à celles que suscite la présence dans un ganglion d'un corps étranger porteur d'antigènes . Ainsi le terme de "granulome malin" proposé par BENDA en 1904 , et parfois encore appliqué à la maladie de Hodgkin, doit être rejeté puisque le granulome de la "lymphogranulomatose maligne" constitue probablement un élément favorable à la défense de l'organisme lors de l'agression néoplasique .

Bien que l'expérimentation présentée dans cette thèse ne représente qu'une approche expérimentale du problème, elle offre un champ d'investigation pour explorer plus avant la maladie de Hodgkin, particulièrement en faisant appel à des injections intra-lymphatiques de

cellules tumorales comme celles du fibrosarcome de Shope ou du virus oncogène qui permet sa transmission . Dans ces conditions, l'observation de réactions granulomateuses devrait permettre de serrer le problème de plus près et peut-être de contribuer à un traitement encore plus rationnel de la maladie humaine .

R E S U M E

Notre travail constitue une contribution expérimentale à l'étude du granulome de la maladie de Hodgkin .

Dans la première partie nous avons exposé les bases théoriques du problème posé par le granulome caractéristique du ganglion hodgkinien et dont la présence entraîne un pronostic relativement favorable . On pense actuellement, sans preuve expérimentale à l'appui, que ce granulome constitue une réaction de défense de l'hôte vis-à-vis des cellules réticulaires malignes et non pas un des éléments d'une néoplasie polymorphe .

Partant de cette hypothèse de travail, nous avons pensé que le polymorphisme cellulaire du granulome est peut-être dû à la situation d'emblée intraganglionnaire de l'agression néoplasique due aux cellules réticulaires malignes ce qui entraîne la coexistence , dans le ganglion, de réactions cellulaires propres aux phases afférente et efférente de la réponse immunologique à l'égard d'un agent antigénique . Nous avons soumis cette hypothèse au contrôle des faits, et nous avons réalisé des administrations d'un corps étranger antigénique par voie intralymphatique afin de voir les réactions cellulaires au contact de ce corps .

La seconde partie est consacrée à l'exposé des méthodes expérimentales comportant, en particulier, la technique d'injection intralymphatique que nous avons mise au point chez le Lapin, animal de choix pour un travail de cet ordre .

Dans la troisième partie, nous avons présenté les résultats obtenus . Ainsi l'injection intraganglionnaire d'un corps étranger antigénique entraîne une réaction cellulaire très polymorphe dont certains stades sont superposables au granulome de la maladie de Hodgkin . Par contre, lorsque l'administration d'antigène est faite à distance du ganglion, les remaniements cellulaires intraganglionnaires sont restreints . L'examen comparatif des autres ganglions témoins permet d'affirmer que les résultats obtenus sont bien dûs à la situation de l'antigène , d'emblée intraganglionnaire dans le premier cas, ressemblant au granulome hodgkinien, et qui est à distance du ganglion dans le second cas .

Enfin la dernière partie comporte la discussion des résultats obtenus . Elle nous amène à conclure que nos constatations apportent un argument expérimental en faveur de la conception qui fait du granulome de la maladie de Hodgkin un ensemble de réactions cellulaires polymorphes correspondant à une réaction de défense de l'hôte contre une prolifération réticulaire maligne, probablement génératrice de réactions antigéniques .

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Doyen :
F. TAYEAU

Bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
R. STOLL

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le
Le Recteur de l'Université :
J. BABIN

B I B L I O G R A P H I E

- ANDRE J.A., SCHWARTZ R.S., MITUS W.J. et DAMESHEK W. -
The morphologic responses of the lymphoid system to homografts. I.- First and second set responses in normal rabbits.
Blood, 1962, 19, 313-333.

- BABES A. -
Etude comparative du système lymphatique ganglionnaire chez le lapin et le cobaye.
C.R. Soc. Biol., 1930, 103, 832-834.

- BLACK M.M. et SPEER F.D. -
Sinus histiocytosis of lymph nodes in cancer.
Surg. Gyn. Obst., 1958, 106, 163-175.

- CALNAN J.S., RIVERO O.R. et REIS N.D. -
The disposition of cytotoxic agents after intralymphatic infusion.
Brit. J. Cancer, 1967, XXI, 322-330.

- CAMBEILH C. -
Aspects histologiques des ganglions lymphatiques satellites des épithéliomas. Signification pronostique (A propos de l'étude de 420 observations et de l'analyse histologique de 4000 ganglions).
Thèse, Bordeaux, 1968.

- CHASSAIGNE J.P. -
Etude des modifications de la structure des ganglions lymphatiques au cours de l'homotransplantation cutanée expérimentale et des processus cancéreux.
Thèse, Bordeaux, 1960.

- CHAUVERGNE J., MEUGE C., BLONDEL DE JOIGNY C. et HOERNI B.-
Présentation d'un cas de maladie de Hodgkin associée à une toxoplasmose.
Soc. Méd. et Chir. Bordeaux, Séance du 20 mars 1968 (à paraître dans Bordeaux Médical).

- COHRS P., JAFFE R. et MEESSEN H. -
Pathologie der Laboratoriumstiere. Tome I.
I Vol., Berlin 1958, Springer Verlag.

- COHRS P., SCHULZ L. Cl. -
Lymphknoten.
p.311 in COHRS et coll.

- COTTIER H., ODARTCHENKO N., SCHINDLER R. et CONGDON C.C.-
Germinal Centers in Immune Responses. Proceedings of a Symposium held at the University of Bern, Switzerland, June 22-24, 1966.
I Vol. Berlin, 1967, Springer Verlag.

- DUHAMEL G. -
Essai de démembrement du paragranulome hodgkinien.
Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 1533-1541.

- EHRICH W.E. et HARRIS T.N. -
The formation of Antibodies in the Popliteal Lymph Node in Rabbits.
J. Exper. Med., 1942, 76, 335-348.

- ENGESET A. -
Intralymphatic Injections in the Rat.
Cancer Research, 1959, 19, 277-280.

- ENGESET A. -
An experimental study of the lymph node barrier. Injection of Walker carcinoma 256 in the lymph vessels.
Acta UICC, 1959, 15, 879-883.

- FISCH U. - Lymphographische Untersuchungen über das zervikale Lymphsystem.
Fortschr. Hals-Nas. Ohrenheilk.,1966, 14, 196-201.

- FISHER B. et FISHER E.R. -
Transmigration of lymph nodes by tumor cells.
Science, 1966, 152, 1397-1399.

- GOUAZE A., CASTAING J. et SOUTOUL J.H. -
Le "marquage" du courant lymphatique par les fluorescents biologiques. Etude expérimentale et perspectives cliniques.
Presse Med., 1965, 73, 2879-2884.

- HOERNI B. et SEKIGUCHI M. -
L'approche de l'immunothérapie des cancers. I.- L'antigénicité des cancers.
Rev. Fr. Etudes Clin. et Biol., 1966, XI, 130-138.

- JACKSON H. Jr. et PARKER F. Jr. -
Hodgkin's disease and allied disorders.
I Vol. New-York, 1947, Pergamon Press ed.

- JOSSIFOW J.M. -
Das Lymphgefäsystem des Kaninchens.
Anat. Anz., 1930-31, 71, 464-475.

- JORDAN H.E. et LOOPER J.B. -
The Comparative Histology of the Lymph Nodes of the Rabbit.
Amer. J. Anat., 1927, 39, 437-461.

- LUKES R.J. -
Relation ship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease.
Amer. J. Roentgenol., 1963, 90, 944-955.

- LUKES R.J. et BUTLER J.J. -
The Pathology and Nomenclature of Hodgkin's Disease.
Cancer Research, 1966, 26, 1063-1081.

- LUKES R.J., BUTLER J. et HICKS E.B. -
Le pronostic de la maladie de Hodgkin d'après la variété histologique et le stade clinique. Rôle des réactions de l'hôte.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1966, 6, 15-22.

- MARCHAL G., BRUN C., LEMOINE et BLOCH MICHEL -
Sur quelques cas de polyadénopathies tuberculeuses. Transitions avec la maladie de Hodgkin.
Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1933, 32, 1490-1496.

- MATHE G. -
Les Réactions immunologiques (spontanées ou à visée thérapeutiques) et l'évolution des cancers (Revue générale).
J. Europ. Cancer, 1965, 1, 1-14.

- MATHE G. et AMIEL J.L. -
La Greffe. Aspects biologiques et cliniques.
I Vol., Paris, 1962, Masson et Cie éd.

- NOSSAL G.J.V. -
Sur le mécanisme du rejet des allogreffes.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1968, XIII, 119-123.

- PERNIS -
in Discussion to Sessions 2 and 3.
p. 77 in COTTIER et Coll., 1967.

- RUDALI G. et MOGUL M.R. -
Sur quelques caractères de la maladie spontanée des Souris. SJL/J.
Europ. J. Cancer, 1967, 3, 217-225.

- SCHERMER S. -
Blut und Blutbildende Organe. A Blut. I Kaninchen.
p. 177 in COHRS et coll.

- STAHL W.M. et JENKINS J.D. -
Effects of Uremia and Immuno suppression on lymph node cell trapping.
Premier Congrès Intern. de la Société de Transplantation, Paris, 26-30 juin 1967.
p.156 in Résumé des Communications.

- VOISIN G.A. -
Physiologie de la production des anticorps.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1964, XI,
639-656.

Editions BERGERET-2,rue Bergeret-Bordeaux-Tél.91.12.59 -